

# Nota Técnica 27445

Data de conclusão: 23/02/2021 11:32:48

## Paciente

---

**Idade:** 33 anos

**Sexo:** Masculino

**Cidade:** Alvorada/RS

## Dados do Advogado do Autor

---

**Nome do Advogado:** -

**Número OAB:** -

**Autor está representado por:** -

## Dados do Processo

---

**Esfera/Órgão:** -

**Vara/Serventia:** 4ª Vara Federal de Porto Alegre

## Tecnologia 27445

---

**CID:** G12.1 - Outras atrofia musculares espinais hereditárias

**Diagnóstico:** Outras atrofia musculares espinais hereditárias.

**Meio(s) confirmatório(s) do diagnóstico já realizado(s):** Resultado de investigação genética e laudo médico.

## Descrição da Tecnologia

---

**Tipo da Tecnologia:** Medicamento

**Registro na ANVISA?** Sim

**Situação do registro:** Válido

**Nome comercial:** -

**Princípio Ativo:** NUSINERSENA

**Via de administração:** INTRATECAL

**Posologia:** Nusinersena 2,4mg/mL contínuo. Aplicar 1 ampola, intratecal, nos dias 0, 14, 28 e 60 (doses de carga) e após manter infusões a cada 4 meses (doses de manutenção). Uso contínuo.

**Uso contínuo?** Sim

**Duração do tratamento:** (Indeterminado)

**Indicação em conformidade com a aprovada no registro?** Sim

**Previsto em Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas do Min. da Saúde para a situação clínica do demandante?** Não

**O medicamento está inserido no SUS?** Não

**Oncológico?** Não

### **Outras Tecnologias Disponíveis**

---

**Tecnologia:** NUSINERSENA

**Descrever as opções disponíveis no SUS e/ou Saúde Suplementar:** Não há opções disponíveis no SUS para a situação clínica do demandante.

**Existe Genérico?** -

**Existe Similar?** -

### **Custo da Tecnologia**

---

**Tecnologia:** NUSINERSENA

**Laboratório:** BIOGEN BRASIL PRODUTOS FARMACÊUTICOS LTDA

**Marca Comercial:** Spinraza®

**Apresentação:** NUSINERSENA 2.4 MG/ML SOL INJ CT FA VD TRANS X 5 ML

**Preço de Fábrica:** -

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** 320.313,82

**Preço Máximo ao Consumidor:** -

### **Custo da Tecnologia - Tratamento Mensal**

---

**Tecnologia:** NUSINERSENA

**Dose Diária Recomendada:** 2,4mg/mL (1amp)

**Preço Máximo de Venda ao Governo:** -

**Preço Máximo ao Consumidor: -**

**Fonte do custo da tecnologia:** LISTA DE PREÇOS DE MEDICAMENTOS - ANVISA

## **Evidências e resultados esperados**

---

**Tecnologia:** NUSINERSENA

**Evidências sobre a eficácia e segurança da tecnologia:** O nusinersena é um oligonucleotídeo antisense que se liga ao RNAm transcrito do gene SMN2 e impede a exclusão do éxon 7, aumentando a quantidade de RNAm completo na célula. Ao impedir a exclusão do éxon 7 no RNAm do gene SMN2, o nusinersena aumenta a produção da proteína SMN funcional e melhora as manifestações clínicas da doença (5).

A evidência de eficácia e segurança do nusinersena para pacientes com AME 5q tipo III foi avaliada por um ensaio clínico randomizado, multicêntrico, duplo cego, de fase III, pivotal, chamado CHERISH. O estudo incluiu 126 crianças com 2 a 12 anos que tiveram início tardio das manifestações de AME (a partir dos seis meses de idade), que conseguiam sentar independentemente, mas que nunca desenvolveram a habilidade de caminhar (definida por andar pelo menos 15 passos sem auxílio), e que tivessem escore Hammersmith Functional Motor Scale–Expanded (HFMSSE) entre 10 e 54 (o escore HFMSSE varia de 0 a 66, quanto maior o escore, melhor a função motora). Os pacientes foram randomizados, em uma proporção 2:1, em dois grupos: grupo tratamento, que recebeu aplicação intratecal de 12mg de nusinersena nos dias 1, 29, 85 e então a cada 274 dias, e grupo controle, que recebeu tratamento placebo. O tratamento durou 9 meses e as crianças foram acompanhadas por até seis meses após o seu término. O desfecho primário foi a mudança no escore HFMSSE aos 15 meses, que mostrou aumento de 4 pontos no grupo tratamento e queda de 1,9 pontos no grupo controle. A diferença entre os grupos foi aferida pelo método dos mínimos quadrados e mostrou-se estatisticamente significativa (5,9 pontos; IC95% 3,7-8,1;  $P < 0,001$ ). O aumento de 3 pontos no escore, considerado como suficiente para representar resposta clínica relevante, foi alcançado por 56,8% daqueles incluídos no grupo tratamento e por 26,3% daqueles no grupo controle, com razão de chances calculada em 5,59 (IC95% 2,09-14,91;  $P < 0,001$ ). A melhora nesse escore mostrou-se mais pronunciada em crianças com até seis anos de idade e naquelas em que a doença havia se manifestado há, no máximo, quatro anos. Quando avaliado o ganho de pelo menos um novo marco motor, de acordo com escala da Organização Mundial da Saúde (de um total de seis), e a conquista da habilidade de levantar-se ou caminhar sem auxílio, não foi encontrada diferença entre os grupos. A incidência de eventos adversos foi similar entre os grupos tratamento e controle (93% versus 100%, respectivamente), sendo que os mais graves foram mais frequentes no grupo controle do que no grupo intervenção (55% versus 46%) e a maioria dos eventos foi considerada não relacionada ao tratamento sendo, na sua maioria, considerados complicações da própria doença (6).

Após término do seguimento do estudo CHERISH, os pacientes continuaram sendo acompanhados pelos pesquisadores, recebendo nusinersena 12 mg a cada quatro meses. Este acompanhamento a longo prazo foi chamado de SHINE, com o objetivo de avaliar a segurança do tratamento, além do ganho de marcos motores e sobrevida. Seus resultados, ainda preliminares, sugerem que alguns pacientes com AME 5q têm resultados tardios ao uso do medicamento, podendo ser percebidos até dois anos após o início da terapia e, por isso, não identificados pelo estudo CHERISH, por exemplo (6,7).

Ademais, um estudo observacional realizado entre 2017 e 2019 em dez centros acadêmicos alemães, que incluiu 124 pacientes entre 16 e 65 anos, diagnosticados com AME 5q de início

tardio, aproximadamente 60% dos eram portadores de AME 5q tipo III. Foi avaliado, como desfecho primário, a mudança no escore HFMSE aos 6, 10 e 14 meses, após tratamento mínimo de seis meses com nusinersena. Observou-se diferença média de 1,73 (IC95% 1,05-2,41; P<0,0001) pontos aos seis meses, de 2,58 (IC95% 1,76-3,39; P<0,0001) aos dez meses, e de 3,12 (IC95% 2,06-4,19; P<0,0001) aos 14 meses. O aumento de 3 pontos no escore, considerado como melhora clínica relevante, foi observado em 30% dos pacientes com o tipo III da doença aos 6 meses, 32% aos 10 meses e 41% aos 14 meses; resultados semelhantes àqueles apresentados pelo estudo CHERISH. Como desfecho secundário, avaliou-se o Revised Upper Limb Module (RULM), um escore de 66 pontos que representa a mobilidade dos membros superiores, e que não demonstrou diferença em relação à medida de base nos meses 6 e 10, apresentando discreto aumento de 1,09 pontos (IC95% 0,62-1,55; P<0,0001) aos 14 meses (8).

**Benefício/efeito/resultado esperado da tecnologia:** Ver benefícios no item anterior.

**Recomendações da CONITEC para a situação clínica do demandante:** Não Recomendada

## Conclusão

---

**Tecnologia:** NUSINERSENA

**Conclusão Justificada:** Não favorável

**Conclusão:** As evidências quanto ao uso do nusinersena em pacientes com AME 5q tipo III são limitadas e, apesar de demonstrarem melhora em um parâmetro funcional (escore HFMSE), não demonstraram ganhos clinicamente relevantes, como levantar-se ou caminhar sem auxílio.

Adicionalmente, a análise econômica apresentada pela CONITEC mostrou-se desfavorável. A razão incremental de custo-efetividade ficou em R\$841.859,00 por ano de vida ganho, o que excede em muito o nosso PIB per capita. O custo apenas para o primeiro ano está estimado em, aproximadamente, 2 milhões de reais. Se considerada a necessidade de uso contínuo da tecnologia e, considerando que a sobrevida destes pacientes é de 25 anos, o preço do tratamento calculado para um paciente como o do caso em tela, com início de tratamento aos dezesseis anos de idade, pode ser grosseiramente estimado em 10 milhões de reais. Tal impacto orçamentário, mesmo em decisão isolada, poderá acarretar prejuízos indiretos à saúde da população assistida pelo SUS.

Em suma, trata-se de uma tecnologia com evidência de benefício discreto, com avaliação de segurança limitada e a um custo elevado, levando à conclusão desfavorável.

**Há evidências científicas?** Sim

**Justifica-se a alegação de urgência, conforme definição de Urgência e Emergência do CFM?** Não

**Referências bibliográficas:**

1. [Daroff RB, Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL. Bradley's Neurology in Clinical Practice E-Book \(English Edition\). Edição: 7. Jankovic J, Mazziotta JC, Pomeroy SL, editors. Elsevier; 25 de outubro de 2015. 2348 p.](#)

2. [Bodamer OA. Spinal muscular atrophy. In: Nordli DR, Firth HV, Martin RM, Dashe JF, editors \[Internet\] Waltham, MA: UpToDate; 15 de outubro de 2020 \[citado em janeiro de 2021\]. Disponível em: \[https://www.uptodate.com/contents/spinal-muscular-atrophy?search=atrofia%20muscular%20espinal&source=search\\\_result&selectedTitle=1~66&usage\\\_type=default&display\\\_rank=1\]\(https://www.uptodate.com/contents/spinal-muscular-atrophy?search=atrofia%20muscular%20espinal&source=search\_result&selectedTitle=1~66&usage\_type=default&display\_rank=1\)](https://www.uptodate.com/contents/spinal-muscular-atrophy?search=atrofia%20muscular%20espinal&source=search_result&selectedTitle=1~66&usage_type=default&display_rank=1)
3. Kolb SJ, Kissel JT. Spinal Muscular Atrophy. *Neurol Clin.* 2015;33(4):831-846
4. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia, Inovação e Insumos Estratégicos e Secretaria de Atenção Especializada à Saúde. Portaria Conjunta nº 15 - Aprova o Protocolo Clínico e Diretrizes Terapêuticas da Atrofia Muscular Espinhal 5q tipo I. *Diário Oficial da União*, 22 de outubro de 2019.
5. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Gestão e Incorporação de Tecnologias em Saúde. Coordenação de Avaliação e Monitoramento de Tecnologias. Nusinersena para Atrofia Muscular Espinhal 5q. Comissão Nacional de Incorporação de Tecnologias no Sistema Único de Saúde (CONITEC). Abril de 2019.
6. Mercuri E, Darras BT, Chiriboga CA, Day JW, Campbell C, Connolly AM, Finkel RS. Nusinersen versus Sham Control in Later-Onset Spinal Muscular Atrophy. *New England Journal of Medicine*, 2018;378(7), 625–635. doi:10.1056/nejmoa1710504
7. Chiriboga CA, Darras BT, Farrar MA, Mercuri E, Kirschner J, Kuntz NL, Acsadi G, Tulinius M, Montes J, Gambino G, Foster R, Bhan I, Wong J, Kandinov B, Farwell W. Longer-term Treatment With Nusinersen: Results in Later-onset Spinal Muscular Atrophy From the SHINE Study (1661). *Neurology*: Apr 2020, 94 (15 Supplement).
8. Hagenacker T, Wurster CD, Günther R, Schreiber-Katz O, Osmanovic A, Petri S, Kleinschnitz C. Nusinersen in adults with 5q spinal muscular atrophy: a non-interventional, multicentre, observational cohort study. *The Lancet Neurology*, 2020. 19(4), 317–325. doi:10.1016/s1474-4422(20)30037-5
9. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Nusinersen for treating spinal muscular atrophy (TA588) [Internet]; 24 julho 2019 [citado em janeiro de 2021]. Disponível em: <https://www.nice.org.uk/guidance/ta588>
10. Canadian Agency for Drugs & Technologies in Health (CADTH). Nusinersen (SR0576-000) [Internet]; 5 abril 2019 [citado em janeiro de 2021]. Disponível em: <https://www.cadth.ca/nusinersen-0#files>

**NatJus Responsável:** NAT-jus/JFRS

**Instituição Responsável:** TelessaúdeRS-UFRGS

**Nota técnica elaborada com apoio de tutoria?** Não

**Outras Informações:** A parte autora, hoje com 30 anos de idade, apresenta laudo médico

atestando diagnóstico de atrofia muscular espinhal (AME) 5q Tipo III, confirmado por investigação genética realizada no ano de 2018 (presença de uma cópia do gene SMN1 e três cópias do gene SMN2). De acordo com o médico assistente, apresenta importante déficit motor apendicular e axial, mantendo a sustentação da cabeça e a capacidade de deglutição e fonação. Pleiteia o fornecimento do medicamento nusinersena com o objetivo de melhorar marcos motores e de evitar piora progressiva e irreversível da doença.

A AME é uma doença genética e neurodegenerativa progressiva causada por deleções nos genes SMN1 e 2, localizados no cromossomo 5q. Esses genes codificam a proteína SMN, importante no processamento de transcritos de outros genes, com grande expressão nos neurônios motores. Cursa com a degeneração das células do corno anterior da medula espinhal e núcleos motores do bulbo. Como consequência, ocorre perda de força, atonia muscular e disfunção respiratória progressivas. Sua incidência é estimada entre 4 a 10 casos por 100.000 nascidos vivos (1).

A AME é classificada em cinco tipos diferentes, que variam de acordo com a idade das primeiras manifestações clínicas e suas características. A AME 5q tipo I é dita de início precoce, enquanto aquelas de tipo II a IV são ditas de início tardio. A AME 5q tipo III representa, aproximadamente, 13% de todos os casos de AME, e é definida pelo desenvolvimento de fraqueza após os 18 meses de idade, com capacidade de andar de forma independente e com expectativa de vida normal. Os pacientes com o tipo III podem apresentar marcha anormal devido à fraqueza proximal, e são subdivididos em AME tipo IIIa (início da doença antes dos três anos de idade e três a quatro cópias de SNM2) e tipo IIIb, aquela do paciente em tela (início da doença após os três anos de idade e majoritariamente quatro cópias do gene SNM2, podendo variar de três a cinco) (2). Uma idade de início antes de três anos está associada com probabilidades estimadas de 73%, 44% e 34% de caminhada 10, 20 e 40 anos após os primeiros sintomas, já naqueles com idade de início posterior aos três anos, as probabilidades estimadas são de 97%, 89% e 67%, respectivamente. Pacientes com AME 5q tipo III têm pouca ou nenhuma fraqueza respiratória e aqueles que perdem a capacidade de andar frequentemente desenvolvem escoliose (3). O tratamento envolve fisioterapia respiratória e motora, acompanhamento nutricional e ventilatório. Conforme a doença progride, pode ser necessário suporte ventilatório e gastrostomia. Mais recentemente, foram desenvolvidas terapias com potencial de modificação da doença, como o nusinersena (1-5).